

544,112

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004 年 8 月 26 日 (26.08.2004)

PCT

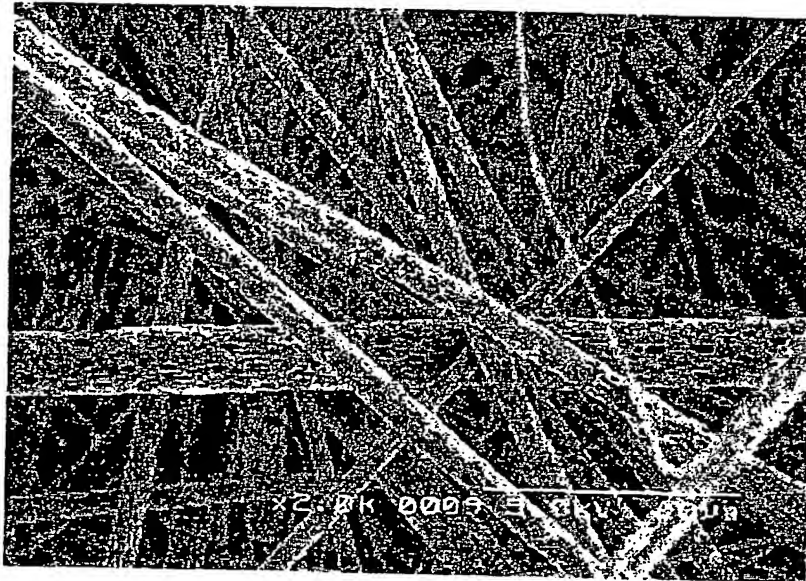
(10) 国際公開番号
WO 2004/072336 A1

- (51) 国際特許分類: D01F 6/00, 6/56, 6/92, D04H 3/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/001453
- (22) 国際出願日: 2004 年 2 月 12 日 (12.02.2004)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2003-034779 2003 年 2 月 13 日 (13.02.2003) JP
特願2003-094176 2003 年 3 月 31 日 (31.03.2003) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 帝人株式会社 (TEIJIN LIMITED) [JP/JP]; 〒5410054 大阪府大阪市中央区南本町一丁目6番7号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 三好 孝則 (MIYOSHI, Takanori) [JP/JP]; 〒7400014 山口県岩国市日の出町 2 番 1 号 帝人株式会社 岩国研究センター内 Yamaguchi (JP). 小村 伸弥 (KOMURA, Shinya) [JP/JP]; 〒7400014 山口県岩国市日の出町 2 番 1 号 帝人株式会社 岩国研究センター内 Yamaguchi (JP). 峯松 宏昌 (MINEMATSU, Hiroyoshi) [JP/JP]; 〒7400014 山口県岩国市日の出町 2 番 1 号 帝人株式会社 岩国研究センター内 Yamaguchi (JP).
- (74) 代理人: 三原 秀子 (MIHARA, Hideko); 〒1000011 東京都千代田区内幸町二丁目1番1号 株式会社帝人知的財産センター内 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,

[続葉有]

(54) Title: POROUS FIBER, POROUS FIBER STRUCTURE AND METHOD FOR PRODUCTION THEREOF

(54) 発明の名称: 多孔質繊維、多孔質繊維構造体およびその製造方法



(57) Abstract: A method for producing a fiber structure which comprises a step of preparing a solution containing a hydrophobic solvent and a polymer soluble in a hydrophobic solvent and an organic compound having a plurality of hydroxyl groups, a step of subjecting the solution to electrostatic spinning and a step of obtaining a fiber structure accumulated on a base material for capturing. The method allows the production of a porous fiber and a fiber structure comprising the porous fiber which is suitable as a substrate for cell culture in the field of regenerative medicine, and has a great surface area and a great interstice and can be controlled with respect to the degree of hydrophilic property.

(57) 要約: 疎水性溶媒に溶解可能なポリマーと複数の水酸基を有する有機化合物とを疎水性溶媒に溶解した溶液を製造する段階と、前記溶液を静電紡糸法にて紡糸する段階、および捕集基板に累積される繊維構造

[続葉有]

WO 2004/072336 A1



BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG,

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

多孔質繊維、多孔質繊維構造体およびその製造方法

技術分野

5 本発明は、凝固液を必要とせずに形成された多孔質繊維、およびそれよりなる繊維構造体、およびその製造方法に関する。

更に詳しくは、本発明は、疎水性溶媒に溶解可能なポリマーと複数の水酸基を含有する有機化合物を主成分とする多孔質繊維、繊維構造体、およびその製造方法に関する。

10

背景技術

再生医療分野においては、細胞を培養する際に基材（足場）として多孔体が用いられることがある。多孔体としては吸収性有機物の凍結乾燥物や、発泡体、繊維構造体が知られている（例えば、非特許文献1参照）。）。

15 これら多孔体は細胞との親和性や生体内分解性、安全性などが必要とされるが、手術用縫合糸などに用いられるポリグリコール酸は優れた生体適合性と生体内分解性、安全性を有しており、ポリグリコール酸からなる繊維構造体を基材に用いることが検討されている（例えば、非特許文献1参照。）。

20 しかしながら、これら通常の方法で得られる繊維構造体は繊維径が大きすぎるため、細胞が接着できる表面積は不十分であり、表面積を大きくするために、より繊維径の小さい繊維構造体が望まれていた。

一方、繊維径の小さい繊維構造体を製造する方法として、静電紡糸法は公知である（例えば、特許文献1および2参照。）。静電紡糸法は、

25 液体、例えば繊維形成物質を含有する溶液等を電場内に導入し、これに

より液体を電極に向かって曳かせ、繊維状物質を形成させる工程を包含する。

通常、繊維形成物質は溶液から曳き出される間に硬化させる。硬化は、例えば冷却（例えば、紡糸液体が室温で固体である場合）、化学的硬化（例えば、硬化用蒸気による処理）、または溶媒の蒸発などにより行われる。

また、得られる繊維状物質は、適宜に配置した受容体上に捕集され、必要ならばそこから剥離することも出来る。また、静電紡糸法は不織布状の繊維状物質を直接得ることが出来るため、一旦繊維を製糸した後、更に繊維構造体を形成する必要がなく、操作が簡便である。

静電紡糸法によって得られる繊維構造体を、細胞を培養する基材に用いることは公知である。例えばポリ乳酸よりなる繊維構造体を静電紡糸法により形成し、この上で平滑筋細胞を培養することにより血管を再生することが検討されている（例えば、非特許文献2参照。）。

しかしながら、これら静電紡糸法を用いて得られた繊維構造体は、繊維径が細いために繊維間の距離が短い緻密な構造をとりやすい。これを細胞培養する基材として用いると、培養が進むにつれて繊維構造体を形成している繊維表面に、培養された細胞が堆積していき、繊維構造体表面が細胞で厚く覆われてしまう。その結果、繊維構造体の内部にまで栄養分などを含む溶液が十分に移動することが困難となり、繊維構造体の表面近傍でしか細胞培養が出来ないという問題点があった。

細胞培養中に、繊維構造体を形成している繊維の極表面にまで栄養分などを含む溶液を容易に移動できるようにする方法として、繊維構造体を形成する繊維自体を多孔質繊維にする方法が考えられる。

例えば、揮発性溶媒を含む溶液を用いた静電紡糸法により繊維表面に

規則的な孔を有する繊維構造体を形成する方法が報告されている（非特許文献3および特許文献3参照。）。しかしながら、この方法では繊維表面が孔を有するのみで、繊維の内部まで多孔質化することは困難である。

- 5 また、親水性ポリマーと疎水性ポリマーとを含む溶液から静電紡糸法により繊維構造体を形成し、得られた繊維構造体を水に浸漬することで親水性ポリマーを抽出し、多孔質繊維を形成する方法も報告されている（非特許文献4および特許文献3参照。）。

10 しかしながらこの方法では、水による浸漬処理が必要となり操作が煩雑である。また、最終的に得られた多孔質繊維は実質的に疎水性ポリマーのみからなり、繊維構造体の親水性を制御することは出来ないという問題点を有していた。

【特許文献1】特開昭63-145465号公報

【特許文献2】特開2002-249966号公報

- 15 【特許文献3】国際公開第02/16680号パンフレット

【非特許文献1】大野典也、相澤益男監訳代表「再生医学」、株式会社エヌ・ティー・エス、2002年1月31日、258頁

20 【非特許文献2】ジョエル ディー スティッチェル、クリスティン ジェイ パウロスキー、ゲリー イー ネック、デビッド ジー シンプソン、ゲリー エル ボーウリン (Joel D. Stitzel, Kristin J. Pawlowski, Gary E. Wnek, David G. Simpson, Gary L. Bowlin) 著、「ジャーナル オブ バイオマテリアルズ アプリケーションズ2001 (Journal of Biomaterials Applications 2001)」, 16巻, (米国), 22-

25

33頁

【非特許文献3】ミカエル ボウニツキー、ウルフガン チャド、トーマス フリース、アンドリーズ シャパー、マイケル ヘルウィッ
グ、マーティン スタインハート、アンドリーズ グレイナー、ジョア
5 キム エイチ ウェンドロフ (Michael Bognitzki, Wolfgang Czado, Thomas Frese, An
dreas Schaper, Michael Hellwig, Martin Steinhart, Andreas Greine
r, Joachim H. Wendroff) 著、「ジャーナル オ
10 ブ アドバンスド マテリアルズ2001 (Journal of A
dvanced Materials 2001)」, 13巻、(米国
) , 70-72頁

【非特許文献4】ミカエル ボウニツキー、トーマス フリース、
マーティン スタインハート、アンドリーズ グレイナー、ジョアキム
15 エイチ ウェンドロフ (Michael Bognitzki, Thomas Frese, Martin Steinhart, An
dreas Greiner, Joachim H. Wendroff
f) 著、「ポリマー エンジニアリング アンド サイエンス2001
(Polymer Engineering and Science
20 2001)」, 41巻、(米国) , 982-989頁

発明の開示

本発明の第一の目的は、再生医療分野において細胞培養の基材として
適している材料を提供することであり、詳細には細胞培養に必要な栄養
25 分等を含む溶液が細胞全体に容易に移動できるような繊維、および繊維

構造体を提供することにある。

本発明の第二の目的は、抽出操作等の複雑な工程を必要としないで、親水性を付与された多孔質繊維構造体を得ることが可能な製造方法を提供することにある。

5 図面の簡単な説明

第1図は、本発明の製造方法の一態様を説明するための製造装置模式図である。

第2図は、本発明の製造方法の一態様を説明するための製造装置模式図である。

10 第3図は、実施例1の操作で得られた繊維構造体の表面を撮影した電子顕微鏡写真図（撮影倍率2000倍）である。

第4図は、実施例1の操作で得られた繊維の断面を撮影した電子顕微鏡写真図（撮影倍率10000倍）である。

15 第5図は、実施例2の操作で得られた繊維構造体の表面を撮影した電子顕微鏡写真図（撮影倍率2000倍）である。

第6図は、実施例2の操作で得られた繊維の断面を撮影した電子顕微鏡写真図（撮影倍率10000倍）である。

第7図は、実施例3の操作で得られた繊維構造体の表面を撮影した電子顕微鏡写真図（撮影倍率2000倍）である。

20 第8図は、実施例3の操作で得られた繊維の断面を撮影した電子顕微鏡写真図（撮影倍率10000倍）である。

第9図は、実施例4の操作で得られた繊維構造体の表面を撮影した電子顕微鏡写真図（撮影倍率2000倍）である。

25 第10図は、実施例4の操作で得られた繊維の断面を撮影した電子顕微鏡写真図（撮影倍率10000倍）である。

第11図は、実施例5の操作で得られた繊維構造体の表面を撮影した電子顕微鏡写真図（撮影倍率2000倍）である。

第12図は、実施例5の操作で得られた繊維の断面を撮影した電子顕微鏡写真図（撮影倍率10000倍）である。

5 第13図は、実施例6の操作で得られた繊維構造体の表面を撮影した電子顕微鏡写真図（撮影倍率2000倍）である。

第14図は、実施例6の操作で得られた繊維の断面を撮影した電子顕微鏡写真図（撮影倍率10000倍）である。

10 第15図は、実施例7の操作で得られた繊維構造体の表面を撮影した電子顕微鏡写真図（撮影倍率2000倍）である。

第16図は、実施例7の操作で得られた繊維の断面を撮影した電子顕微鏡写真図（撮影倍率10000倍）である。

第17図は、実施例8の操作で得られた繊維構造体の表面を撮影した電子顕微鏡写真図（撮影倍率2000倍）である。

15 第18図は、実施例8の操作で得られた繊維の断面を撮影した電子顕微鏡写真図（撮影倍率10000倍）である。

第19図は、実施例9の操作で得られた繊維構造体の表面を撮影した電子顕微鏡写真図（撮影倍率2000倍）である。

20 第20図は、実施例9の操作で得られた繊維の断面を撮影した電子顕微鏡写真図（撮影倍率10000倍）である。

第21図は、比較例1の操作で得られた繊維構造体の表面を撮影した電子顕微鏡写真図（撮影倍率2000倍）である。

第22図は、比較例1の操作で得られた繊維の断面を撮影した電子顕微鏡写真図（撮影倍率10000倍）である。

25 第23図は、比較例2の操作で得られた繊維構造体の表面を撮影した

電子顕微鏡写真図（撮影倍率2000倍）である。

第24図は、比較例2の操作で得られた繊維の断面を撮影した電子顕微鏡写真図（撮影倍率10000倍）である。

第25図は、比較例3の操作で得られた繊維構造体の表面を撮影した
5 電子顕微鏡写真図（撮影倍率2000倍）である。

第26図は、比較例3の操作で得られた繊維の断面を撮影した電子顕微鏡写真図（撮影倍率10000倍）である。

発明を実施するための最良の形態

10 以下、本発明について詳述する。

本発明において繊維構造体とは、得られた一本または複数本の多孔質繊維が積層され、織り、編まれ若しくはその他の手法により形成された3次元の構造体を指す。具体的な繊維構造体の形態としては、例えば不織布が挙げられ、更にそれをもとに加工したチューブ、メッシュなども
15 再生医療分野において好ましく用いることができる。

本発明の多孔質繊維および繊維構造体は、疎水性溶媒に溶解可能なポリマーを含有する。

本発明の疎水性溶媒とは、常温（例えば27℃）で水を5%以上溶解することができず、液体である有機物質である。本発明の疎水性溶媒としては、ハロゲン元素含有炭化水素がポリマーの溶解性が良いため好ましい。より好ましい疎水性溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラクロロエタン、トリクロロエタン、ジブロモメタン、ブロモホルムなどを挙げることが出来、特に塩化メチレンが好ましい。

25 これらの中で、揮発性溶媒を用いることが好ましい。ここで揮発性溶

媒とは常圧での沸点が200℃以下であり、常温（例えば27℃）で液体である有機物質である。

本発明において「溶解可能な」とは、常温（例えば27℃）でポリマー1重量%含有する溶液が沈殿を生じずに安定に存在することを意味する。該疎水性溶媒に溶解可能なポリマーとしては、ポリ乳酸、ポリ乳酸-ポリグリコール酸共重合体、ポリカプロラクトンなどの脂肪族ポリエステル、ポリカーボネート、ポリスチレン、ポリアリレート、ポリメチルメタクリレート、ポリエチルメタクリレート、セルロースジアセテート、セルローストリアセテート、ポリビニルアセテート、ポリビニルメチルエーテル、ポリ（N-ビニルピロリドン）、ポリブチレンサクシネート、およびポリエチレンサクシネート並びにこれらの共重合体などが挙げられる。

これらのうち、ポリ乳酸、ポリカプロラクトン、ポリカーボネート、ポリスチレン、ポリアリレートが好ましい。

- 15 本発明の多孔質繊維及び繊維構造体は、該疎水性溶媒に溶解可能なポリマーを1種のみ含有しても良く、2種以上含有しても良い。

本発明の多孔質繊維および繊維構造体は、複数の水酸基を有する有機化合物を含有する。複数の水酸基を有しない有機化合物を用いると、目的とする多孔質繊維を得ることができない、またその多孔質繊維からなる繊維構造体を安定に得ることができない、更に細胞培養が困難になる場合があり好ましくない。

水酸基を有する有機化合物の数平均分子量は62以上300以下であることが好ましい。数平均分子量が300より大きいときは、多孔質繊維を形成することが困難であり好ましくない。

- 25 また、分子量が62で複数の水酸基を有する有機化合物としては、そ

の一例としてエチレングリコールが挙げられるが、分子量が62未満で水酸基が複数ある有機化合物は実質的に存在しない。該有機化合物のより好ましい数平均分子量は62以上250以下である。

このような複数の水酸基を有する有機化合物としては、エチレングリ
5 コール、プロピレングリコール（1，2-プロパンジオール）、1，3-
プロパンジオール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、
グリセリン、ペンタエリスリトール、ポリエチレングリコール、ポリ
プロピレングリコール、ポリエチレングリコール-ポリプロピレングリ
コールブロックポリマー等が挙げられる。

10 本発明においては、その目的を損なわない範囲で、疎水性溶媒に溶解
可能なポリマーと複数の水酸基を有する有機化合物以外の他のポリマー
や他の化合物を併用（例えば、ポリマー共重合、ポリマーブレンド、化
合物混合）しても良い。

本発明の多孔質繊維および繊維構造体は平均繊維径が0.1～20 μ m
15 mである多孔質繊維より形成される。平均繊維径が0.1 μ mより小さいと、再生医療用細胞培養基材として用いるには、生体内分解性が早すぎるため好ましくない。また平均繊維径が20 μ mより大きいと細胞が
接着できる面積が小さくなり好ましくない。より好ましい平均繊維径は
0.2～15 μ mであり、特に好ましい平均繊維径は0.2～10 μ m
20 である。なお繊維径とは繊維断面が円形の場合はその直径を表す。しかし時には繊維断面の形状が楕円形になることもありうる。この場合の繊維
径とは、該楕円形の長軸方向の長さの平均をその繊維
径として算出する。また繊維断面が円形でも楕円形でもない時には円
、または楕円に近似して繊維径を算出する。

25 また、本発明の多孔質繊維は、繊維長が20 μ m以上であることが好

ましく、繊維長が $20\mu\text{m}$ 以下であると、それによって得られる繊維構造体の力学強度が不十分なものとなる。繊維長は、好ましくは、 $40\mu\text{m}$ 以上であり、更に好ましくは 1mm 以上である。

5 本発明における多孔質繊維とは、繊維表面および繊維内部に、独立孔および／または連通孔を有する繊維を表しており、繊維内部の独立孔および／または連通孔が中空部を形成し、繊維全体として中空繊維となっていてよい。

10 本発明の繊維構造体は、空隙率が少なくとも 5% である多孔質繊維よりなる。ここで空隙率とは無作為に切断した繊維断面において、繊維表面に達している独立孔および連通孔と、繊維内部にある独立孔および連通孔、すなわち繊維形成物質（疎水性溶媒溶解可能なポリマー、複数の水酸基を有する有機化合物および必要なその他のポリマーやその他の化合物）が存在しない空間の面積の和が、それらの空間を含めた繊維断面全体の面積に対し、少なくとも 5% を占めていることを意味する。該空隙率が 5% より小さいと、細胞培養時に栄養分などを含む溶液が基材内部まで十分に浸透しないため好ましくない。該空隙率は 10% 以上が好ましい。

すなわち本発明の好ましい形態としては、疎水性溶媒に溶解可能なポリマーと複数の水酸基を有する有機化合物よりなり、平均繊維径が $0.1\sim 20\mu\text{m}$ 、空隙率が少なくとも 5% である多孔質繊維、およびそれからなる繊維構造体であり、疎水性溶媒に溶解可能なポリマーとして、脂肪族ポリエステル、ポリカーボネート、ポリスチレン、ポリアリレートを用いることが好ましい。

25 本発明の繊維構造体を製造する方法としては、先述の繊維径の繊維等が得られる手法であれば特に限定されないが、静電紡糸法が好ましい。

以下、静電紡糸法により製造する方法について詳細に説明する。

本発明で用いる静電紡糸法では疎水性溶媒に溶解可能なポリマーと複数の水酸基を有する有機化合物を疎水性溶媒に溶解した溶液を電極間で形成された静電場中に吐出し、溶液を電極に向けて曳糸し、形成される
5 繊維状物質を捕集基板に累積することによって繊維構造体を得ることができる。また、繊維状物質が累積される際には既に本発明の多孔質繊維も形成されている。ここで繊維状物質とは、既に溶液中の溶媒が留去され、多孔質繊維、繊維構造体となっている状態のみならず、いまだ溶液の溶媒を含んでいる状態も示している。

10 まず静電紡糸法で用いる装置について説明する。本発明で用いられる電極は、金属、無機物、または有機物のいかなるものでも導電性を示しさえすれば良い。また、絶縁物上に導電性を示す金属、無機物、または有機物の薄膜を持つものであっても良い。本発明における静電場は一对又は複数の電極間で形成されており、いずれの電極に高電圧を印加して
15 も良い。これは例えば電圧値が異なる高電圧の電極が2つ（例えば15 kVと10 kV）と、アースにつながった電極の合計3つの電極を用いる場合も含み、または3本を越える数の電極を使う場合も含むものとする。

次に静電紡糸法による本発明の製造手法について更に詳細に説明する
20 。まず疎水性溶媒に溶解可能なポリマーと複数の水酸基を有する有機化合物を疎水性溶媒に溶解した溶液を製造する段階がある。本発明の製造方法における溶液中の疎水性溶媒に溶解可能なポリマーの濃度は1～30重量%であることが好ましい。疎水性溶媒に溶解可能なポリマーの濃度が1重量%より小さいと、濃度が低すぎるため繊維構造体を形成する
25 ことが困難となり好ましくない。また、30重量%より大きいと得られ

る繊維構造体の繊維径が大きくなり好ましくない。より好ましい疎水性溶媒に溶解可能なポリマーの濃度は2～20重量%である。

本発明における溶液中の複数の水酸基を有する有機化合物の濃度は2～50重量%であることが好ましい。複数の水酸基を有する有機化合物の濃度が2重量%より小さいと、繊維断面中の凹部および空隙部分の総面積が小さくなり、好ましくない。また、50重量%より大きいと繊維構造体の形成が困難となり好ましくない。より好ましい複数の水酸基を有する有機化合物の濃度は4～30重量%である。

本発明に用いる複数の水酸基を有する有機化合物の沸点が低い場合、静電紡糸法にて紡糸する際に溶媒とともに一部蒸発することがある。本発明においては少なくとも供給した水酸基を有する有機化合物のうち1重量%以上が残存していることが好ましい。より好ましい含有量は5～60重量%、更に好ましい含有量は10～60重量%である。

本発明の静電紡糸法による繊維構造体の製造方法においては、該疎水性溶媒は単独で用いても良く、複数の疎水性溶媒を組み合わせても良い。また、本発明の目的を損なわない範囲で他の溶媒を併用しても良い。疎水性溶媒の具体例については先述のとおりである。

次に前記溶液を静電紡糸法にて紡糸する段階について説明する。該溶液を静電場中に吐出するには、任意の方法を用いることが出来る。

以下、図1を用いて本発明の繊維構造体を製造するための好ましい一態様について更に具体的に説明する。

溶液（図1中2）をノズルに供給することによって、溶液を静電場中の適切な位置に置き、そのノズルから溶液を電界によって曳糸して繊維化させる。このためには適宜な装置を用いることができ、例えば注射器の筒状の溶液保持槽（図1中3）の先端部に適宜の手段、例えば高電圧

発生器（図 1 中 6）にて電圧をかけた注射針状の溶液噴出ノズル（図 1 中 1）を設置して、溶液をその先端まで導く。

接地した繊維状物質捕集電極（図 1 中 5）から適切な距離に該噴出ノズル（図 1 中 1）の先端を配置し、溶液（図 1 中 2）が該噴出ノズル（図 1 中 1）の先端を出るときにこの先端と繊維状物質捕集電極（図 1 中 5）の間にて繊維状物質を形成させる。

また、当業者に自明の方法で該溶液の微細滴を静電場中に導入することもでき、その好ましい一態様として図 2 を用いて以下に説明する。その際の唯一の要件は液滴を静電場中に置いて、繊維化が起こりうるような距離に繊維状物質捕集電極（図 2 中 5）から離して保持することである。例えば、ノズル（図 2 中 1）を有する溶液保持槽（図 2 中 3）中の溶液（図 2 中 2）に直接、直接繊維状物質捕集電極に対抗する電極（図 2 中 4）を挿入しても良い。

該溶液をノズルから静電場中に供給する場合、数個のノズルを用いて繊維状物質の生産速度を上げることできる。電極間の距離は、帯電量、ノズル寸法、紡糸液流量、紡糸液濃度等に依存するが、10 kV 程度のときには 5 ~ 20 cm の距離が適当であった。

また、印加される静電気電位は、一般に 3 ~ 100 kV、好ましくは 5 ~ 50 kV、より好ましくは 5 ~ 30 kV である。所望の静電気電位は従来公知の技術のうち、任意の適切な方法で作れば良い。

上記説明は、電極が捕集基板を兼ねる場合であるが、電極とは別に、電極間に更に捕集基板を設け、そこに繊維構造体を捕集することも出来る。この場合、例えばベルト状物質を電極間に設置して、これを捕集基板とすることで、繊維構造体を連続的に生産することも可能となる。

最後に捕集基板に累積される繊維構造体を得る段階について説明する

。本発明においては、該溶液を捕集基板に向けて曳糸する間に、条件に応じて溶媒が蒸発して繊維状物質が形成される。

通常、室温、大気圧下であれば捕集基板上に捕集されるまでの間に溶媒は完全に蒸発するが、もし溶媒蒸発が不十分な場合は減圧条件下で曳糸しても良い。この捕集基板上に捕集された時点で遅くとも本発明の多孔質繊維が形成されている。また、曳糸する温度は溶媒の蒸発挙動や紡糸液の粘度に依存するが、通常は、0～50℃である。そして多孔質繊維が更に捕集基板に累積されて本発明の繊維構造体が製造される。

すなわち本発明の製造方法の好ましい形態としては、疎水性溶媒に溶解可能なポリマーと複数の水酸基を有する有機化合物とを疎水性溶媒に溶解した溶液を製造する段階と、前記溶液を静電紡糸法にて紡糸する段階、および捕集基板に累積される繊維構造体を得る段階を含み、平均繊維径が0.1～20μm、空隙率が少なくとも5%である多孔質繊維からなる繊維構造体を得る方法である。この疎水性溶媒に溶解可能なポリマーとしては、脂肪族ポリエステル、ポリカーボネート、ポリスチレン、ポリアリレートを用いることが本発明の好ましい形態であり、また疎水性溶媒として、揮発性溶媒を用いることが好ましい。

本発明によって得られる繊維構造体は、単独で用いても良いが、取扱性やその他の要求事項に合わせて、他の部材と組み合わせて使用しても良い。例えば、捕集基板として支持基材となりうる不織布や織布、フィルム等を用い、その上に繊維構造体を形成することで、支持基材と該繊維構造体を組み合わせた部材を作成することも出来る。

本発明によって得られる繊維構造体の用途は、再生医療用の細胞培養基材に限定されるものではなく、各種フィルターや触媒担持基材など、本発明の特徴である凹部や空孔を活用できる各種用途に用いることが出

来る。

実施例

- 以下本発明を実施例により説明するが、本発明は、これらの実施例に
5 限定されるものではない。また以下の各実施例、比較例における評価項目は以下のとおりの手法にて実施した。

空隙率：

得られた多孔質繊維または繊維構造体中の繊維断面の走査型電子顕微鏡写真を撮影した（撮影倍率10000倍）。

- 10 その断面写真から、写真紙面中の繊維断面の全体部分を切り出しその重量を測定し、次に写真紙面中の繊維の空隙部分を切り出しその重量を測定した。それらの重量から繊維1本についての空隙率を算出し、その操作を5回繰り返し、その平均値を算出した。

平均繊維径：

- 15 得られた多孔質繊維または繊維構造体の表面を走査型電子顕微鏡（株式会社日立製作所製「S-2400」）により撮影（撮影倍率2000倍）して得た写真から無作為に20箇所を選んで繊維径を測定し、全ての繊維径の平均値（ $n=20$ ）を求めて平均繊維径とした。

繊維長20 μ m未満の繊維の存在確認：

- 20 得られた繊維構造体の表面を走査型電子顕微鏡（株式会社日立製作所製「S-2400」）により撮影（倍率8000倍）して得た写真を観察し、繊維長20 μ m未満の繊維が存在するかどうか確認した。

水酸基を有する有機化合物の定量方法：

- 25 得られた繊維構造体を重クロロホルム（ $CDCl_3$ ）を溶媒として20 $^{\circ}C$ で ^1H-NMR （日本電子株式会社製 JNM-EX-270）を用い

て測定を行い、用いたポリマーの化学構造と水酸基を有する有機化合物の化学構造に由来するプロトンの積分比から繊維構造体中のモル比を求め、それを元にして含有量（重量％）を計算した。

5 実施例 1

ポリ乳酸（株式会社 島津製作所製：商品名「L a c t y 9 0 3 1」） 1 重量部、エチレングリコール（和光純薬工業株式会社製、試薬特級） 1 重量部、塩化メチレン（和光純薬工業株式会社製、試薬特級） 8 重量部を室温（25℃）で混合し、僅かに白濁した溶液を作成した。

10 図 2 に示す装置を用いて、該溶液を繊維状物質捕集電極に 5 分間吐出した。噴出ノズルの内径は 0.8 mm、電圧は 12 kV、噴出ノズルから繊維状物質捕集電極までの距離は 10 cm であった。得られた繊維構造体を走査型電子顕微鏡（株式会社日立製作所製「S-2400」）で測定したところ、平均繊維径は 3 μ m であり、繊維径 20 μ m 以上の繊維は観察されなかった。また、繊維長 20 μ m 未満の繊維は観察されな
15 かった。

空隙率は約 40 % であり、繊維構造体中のエチレングリコール含有量は 18.0 重量 % であった。繊維構造体の表面および繊維断面の走査型電子顕微鏡写真図を図 3 および図 4 に示す。

20

実施例 2

エチレングリコールの代わりにジエチレングリコール（和光純薬工業株式会社製、試薬特級） 1 重量部を用いた以外は実施例 1 と同様の操作を行った。平均繊維径は 4 μ m であり、繊維径 20 μ m 以上の繊維は観
25 察されなかった。また、繊維長 20 μ m 未満の繊維は観察されなかった

。空隙率は約 15 % であり、繊維構造体中のジエチレングリコール含有量は 47.9 重量 % であった。繊維構造体の表面および繊維断面の走査型電子顕微鏡写真図を図 5 および図 6 に示す。

5 実施例 3

実施例 1 において、エチレングリコールから代えてトリエチレングリコール（和光純薬工業株式会社製、試薬 1 級）1 重量部を用いたこと以外は同様の操作を行った。平均繊維径は $3\ \mu\text{m}$ であり、繊維径 $20\ \mu\text{m}$ 以上の繊維は観察されなかった。また、繊維長 $20\ \mu\text{m}$ 未満の繊維は観察されなかった。空隙率は約 15 % であり、繊維構造体中のトリエチレングリコール含有量は 46.2 重量 % であった。繊維構造体の表面および繊維断面の走査型電子顕微鏡写真図を図 7 および図 8 に示す。

実施例 4

15 実施例 1 において、エチレングリコールから代えてポリエチレングリコール（平均分子量 200、和光純薬工業株式会社製、試薬 1 級）1 重量部を用いたこと以外は同様の操作を行った。平均繊維径は $2\ \mu\text{m}$ であり、繊維径 $20\ \mu\text{m}$ 以上の繊維は観察されなかった。また、繊維長 $20\ \mu\text{m}$ 未満の繊維は観察されなかった。空隙率は約 15 % であり、繊維構造体中のポリエチレングリコール含有量は 50.0 重量 % であった。繊維構造体の表面および繊維断面の走査型電子顕微鏡写真図を図 9 および図 10 に示す。

実施例 5

25 実施例 1 において、エチレングリコールから代えてプロピレングリコ

ール（１，２－プロパンジオール）（和光純薬工業株式会社製、試薬特級）１重量部を用いたこと以外は同様の操作を行った。平均繊維径は４μmであり、繊維径２０μm以上の繊維は観察されなかった。また、繊維長２０μm未満の繊維は観察されなかった。空隙率は約１５％であり、繊維構造体中の１，２－プロパンジオール含有量は１５．３重量％であった。繊維構造体の表面および繊維断面の走査型電子顕微鏡写真図を図１１および図１２に示す。

実施例 6

10 実施例１において、ポリ乳酸から代えてポリカプロラクトン（平均分子量約７００００～１０００００、和光純薬工業株式会社製）１重量部を用いたこと以外は同様の操作を行った。平均繊維径は４μmであり、繊維径２０μm以上の繊維は観察されなかった。また、繊維長２０μm未満の繊維は観察されなかった。空隙率は約１５％であり、繊維構造体
15 中のエチレングリコール含有量は１６．７重量％であった。繊維構造体の表面および繊維断面の走査型電子顕微鏡写真を図１３および図１４に示す。

実施例 7

20 実施例１において、ポリ乳酸から代えてポリカーボネート（帝人化成株式会社製：商品名「Panlite L1250」）１重量部を用いたこと以外は実施例１と同様の操作を行った。平均繊維径は３μmであり、繊維径２０μm以上の繊維は観察されなかった。また、繊維長２０μm未満の繊維は観察されなかった。空隙率は約３５％であり、繊維構造体中のエチレングリコール含有量は１２．３重量％であった。繊維構
25

造体の表面および繊維断面の走査型電子顕微鏡写真を図 1 5 および図 1 6 に示す。

実施例 8

- 5 実施例 1 において、ポリ乳酸から代えてポリスチレン（平均分子量 2 5 0 0 0 0、関東化学株式会社製）1 重量部を用いたこと以外は同様の操作を行った。平均繊維径は $6 \mu\text{m}$ であり、繊維径 $20 \mu\text{m}$ 以上の繊維は観察されなかった。また、繊維長 $20 \mu\text{m}$ 未満の繊維は観察されなかった。空隙率は約 3 5 % であり、繊維構造体中のエチレングリコール含有量は 1 1 . 2 重量%であった。繊維構造体の表面および繊維断面の走査型電子顕微鏡写真図を図 1 7 および図 1 8 に示す。

実施例 9

- 15 実施例 1 において、ポリ乳酸から代えてポリアリレート（ユニチカ株式会社製：商品名「U-ポリマー U-1 0 0」）1 重量部を用いた以外は実施例 1 と同様の操作を行った。平均繊維径は $3 \mu\text{m}$ であり、繊維径 $20 \mu\text{m}$ 以上の繊維は観察されなかった。また、繊維長 $20 \mu\text{m}$ 未満の繊維は観察されなかった。空隙率は約 3 5 % であり、繊維構造体中のエチレングリコール含有量は 1 2 . 5 重量%であった。繊維構造体の表面および繊維断面の走査型電子顕微鏡写真図を図 1 9 および図 2 0 に示す。

比較例 1

- 25 実施例 1 において、エチレングリコールから代えて、塩化メチレンを 9 重量部用いたこと以外は同様の操作を行った。平均繊維径は $2 \mu\text{m}$ で

あり、繊維径 $20\ \mu\text{m}$ 以上の繊維は観察されなかった。また、繊維長 $20\ \mu\text{m}$ 未満の繊維は観察されなかった。繊維断面中には凹部や空孔部は見られず、空隙率は 0% であった。繊維構造体中の水酸基を有する有機化合物の含有量は 0 重量% であった。繊維構造体の表面および繊維断面
5 の走査型電子顕微鏡写真図を図 2 1 および図 2 2 に示す。

比較例 2

実施例 1 において、エチレングリコールから代えて、ポリエチレングリコール（平均分子量 400 、和光純薬工業株式会社製、試薬 1 級）
10 重量部を用いたこと以外は同様の操作を行った。平均繊維径は $3\ \mu\text{m}$ であり、繊維径 $20\ \mu\text{m}$ 以上の繊維は観察されなかった。また、繊維長 $20\ \mu\text{m}$ 未満の繊維は観察されなかった。繊維断面中には凹部や空孔部は見られず、空隙率は 0% であった。繊維構造体中のポリエチレングリコール含有量は 50.0 重量% であった。繊維構造体の表面および繊維断面
15 面の走査型電子顕微鏡写真図を図 2 3 および図 2 4 に示す。

比較例 3

実施例 1 において、エチレングリコールから代えて、ポリエチレングリコール（平均分子量 600 、和光純薬工業株式会社製、試薬 1 級）
20 重量部を用いたこと以外は同様の操作を行った。平均繊維径は $3\ \mu\text{m}$ であり、繊維径 $20\ \mu\text{m}$ 以上の繊維は観察されなかった。また、繊維長 $20\ \mu\text{m}$ 未満の繊維は観察されなかった。繊維断面中には凹部や空孔部は見られず、空隙率は 0% であった。繊維構造体中のポリエチレングリコール含有量は 50.0 重量% であった。繊維構造体の表面および繊維断面
25 面の走査型電子顕微鏡写真図を図 2 5 および図 2 6 に示す。

請 求 の 範 囲

1. 疎水性溶媒に溶解可能なポリマーと複数の水酸基を有する有機化合物よりなり、平均繊維径が0.1～20 μm 、空隙率が少なくとも5
5 %である多孔質繊維。
2. 疎水性溶媒がハロゲン元素含有炭化水素である、請求の範囲第1項記載の多孔質繊維。
3. ハロゲン元素含有炭素が、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラクロロエタン、トリクロロエタン、ジブロモメタン、
10 ブロモホルムよりなる群から選ばれる、請求の範囲第2項記載の多孔質繊維。
4. 疎水性溶媒に溶解可能なポリマーがポリ乳酸、ポリカプロラクトン、ポリカーボネート、ポリスチレン、ポリアリレートよりなる群から選ばれる、請求の範囲第1項記載の多孔質繊維。
- 15 5. 複数の水酸基を有する有機化合物の数平均分子量が62以上300以下である、請求の範囲第1項記載の多孔質繊維。
6. 疎水性溶媒に溶解可能なポリマーと複数の水酸基を有する有機化合物よりなり、平均繊維径が0.1～20 μm 、空隙率が少なくとも5%である多孔質繊維からなる繊維構造体。
- 20 7. 疎水性溶媒がハロゲン元素含有炭化水素である、請求の範囲第6項記載の繊維構造体。
8. ハロゲン元素含有炭化水素が、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラクロロエタン、トリクロロエタン、ジブロモメタン、ブロモホルムよりなる群から選ばれる、請求の範囲第7項記載の繊維構造体。
25

9. 複数の水酸基を有する有機化合物の数平均分子量が62以上300以下である、請求の範囲第6項記載の繊維構造体。

10. 疎水性溶媒に溶解可能なポリマーが、ポリ乳酸、ポリカプロラクトン、ポリカーボネート、ポリスチレン、ポリアリレートよりなる群から選ばれる、請求の範囲第1項記載の繊維構造体。

11. 疎水性溶媒に溶解可能なポリマーと複数の水酸基を有する有機化合物を疎水性溶媒に溶解した溶液を製造する段階と、前記溶液を静電紡糸法にて紡糸する段階、および捕集基板に累積される繊維構造体を得る段階を含む、平均繊維径が0.1~20 μ m、空隙率が少なくとも5%である多孔質繊維からなる繊維構造体の製造方法。

12. 疎水性溶媒がハロゲン元素含有炭化水素である、請求の範囲第11項記載の繊維構造体の製造方法。

13. ハロゲン元素含有炭化水素が、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、テトラクロロエタン、トリクロロエタン、ジブロモメタン、およびブロモホルムよりなる群から選ばれる、請求の範囲第12項記載の繊維構造体の製造方法。

1/26

Fig. 1

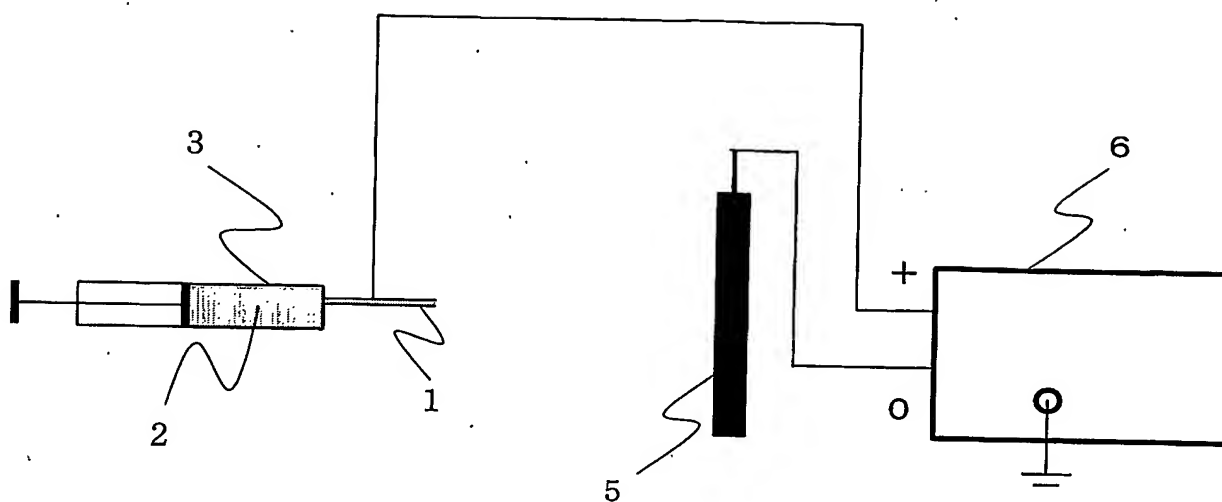
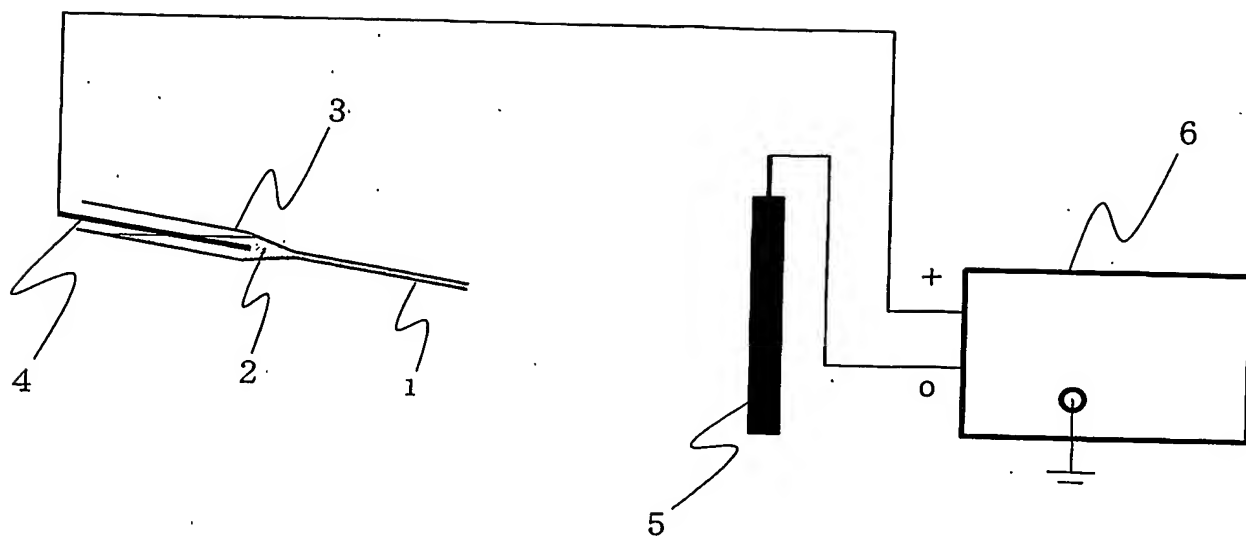
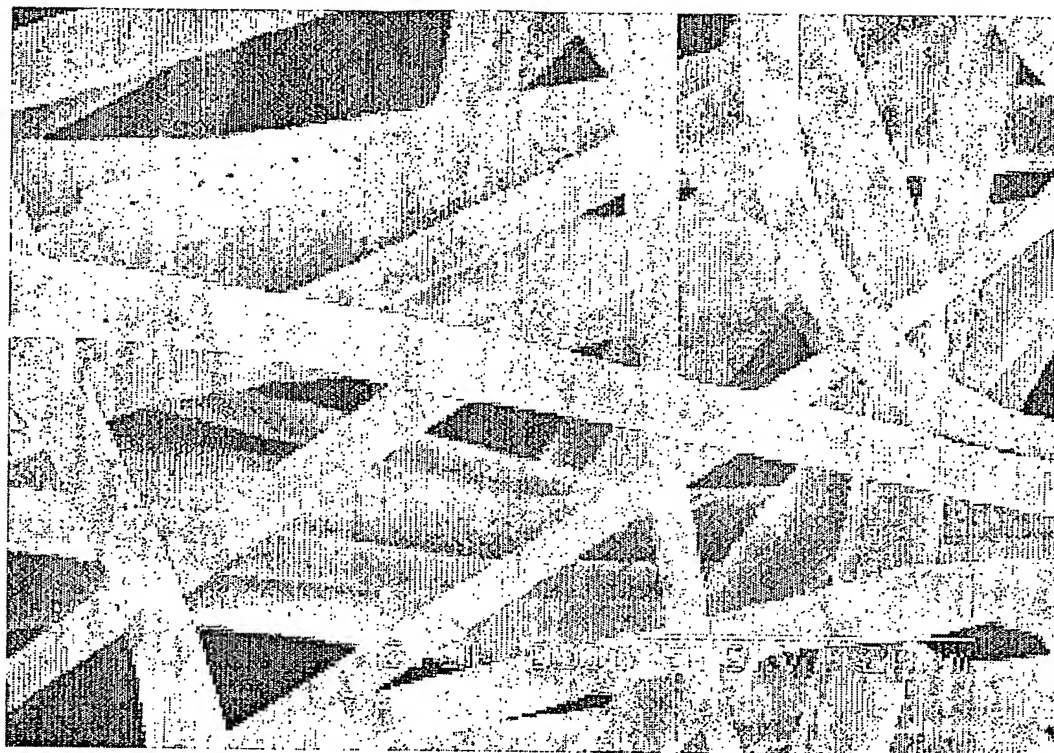


Fig. 2



3/26

Fig. 3

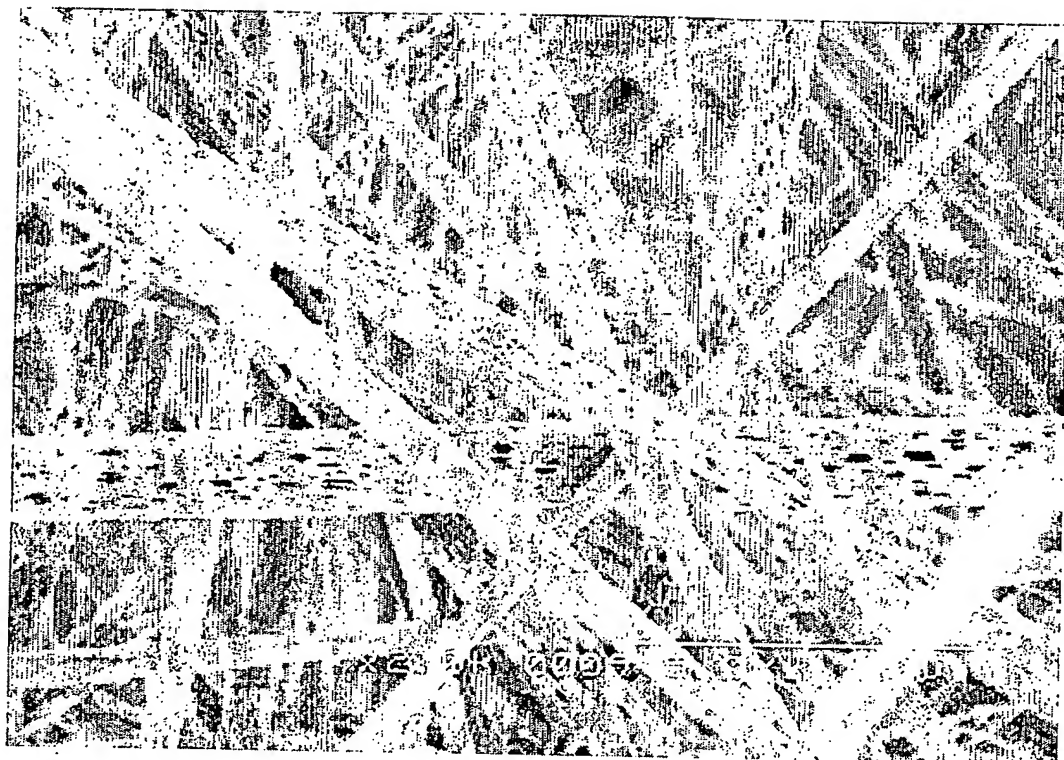


4/26

Fig. 4

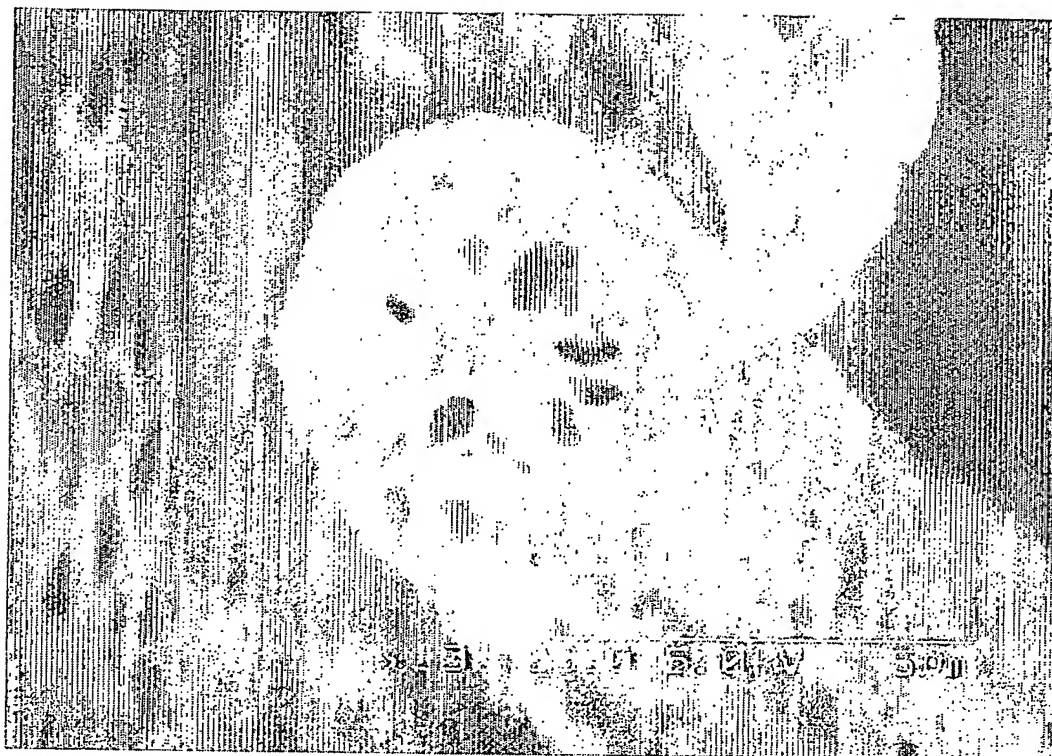


Fig. 5



6/26

Fig. 6



7/26

Fig. 7



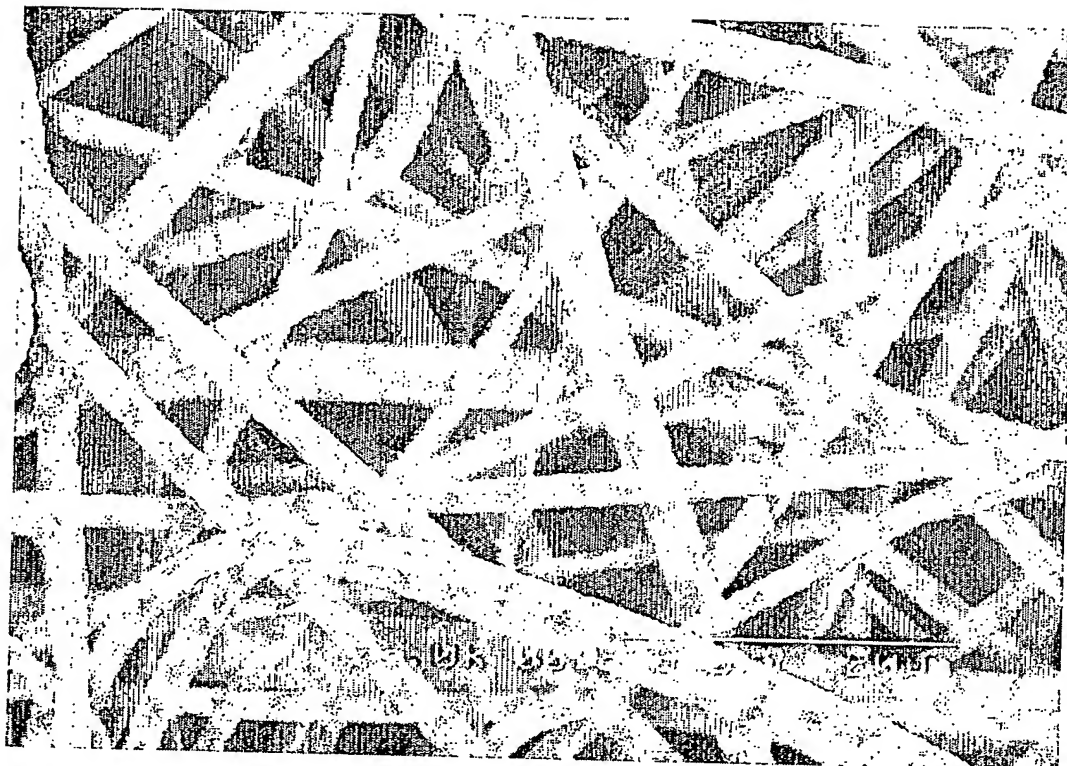
8/26

Fig. 8



9/26

Fig. 9



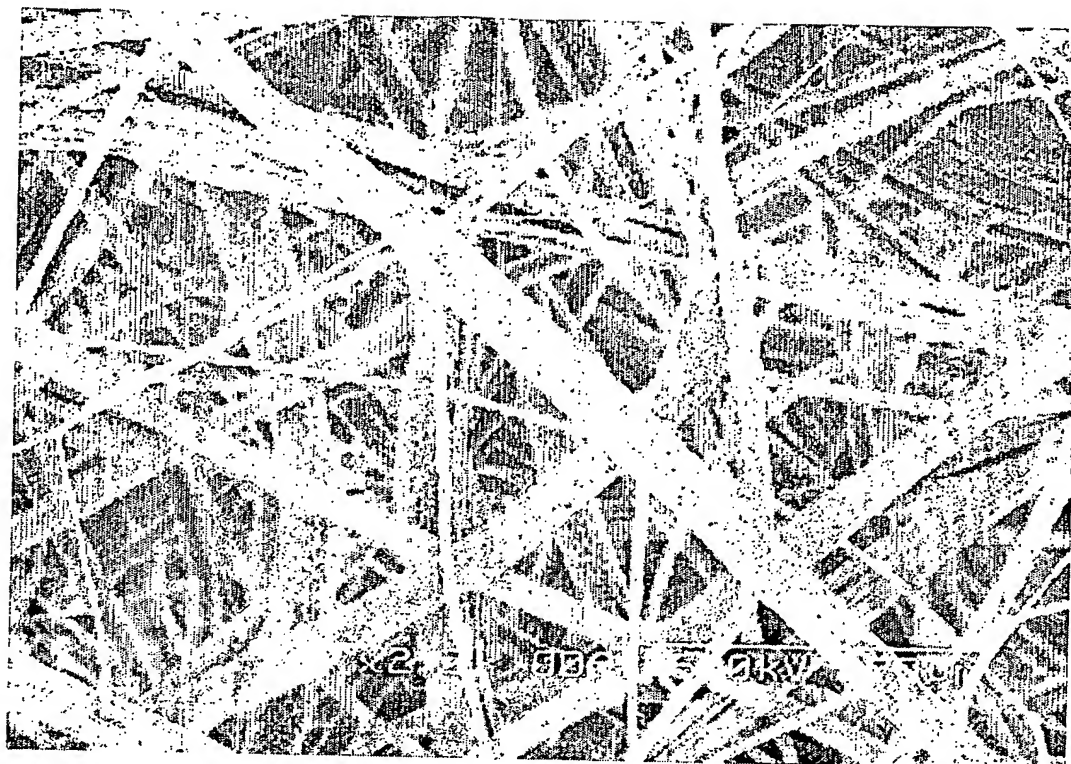
10/26

Fig. 10



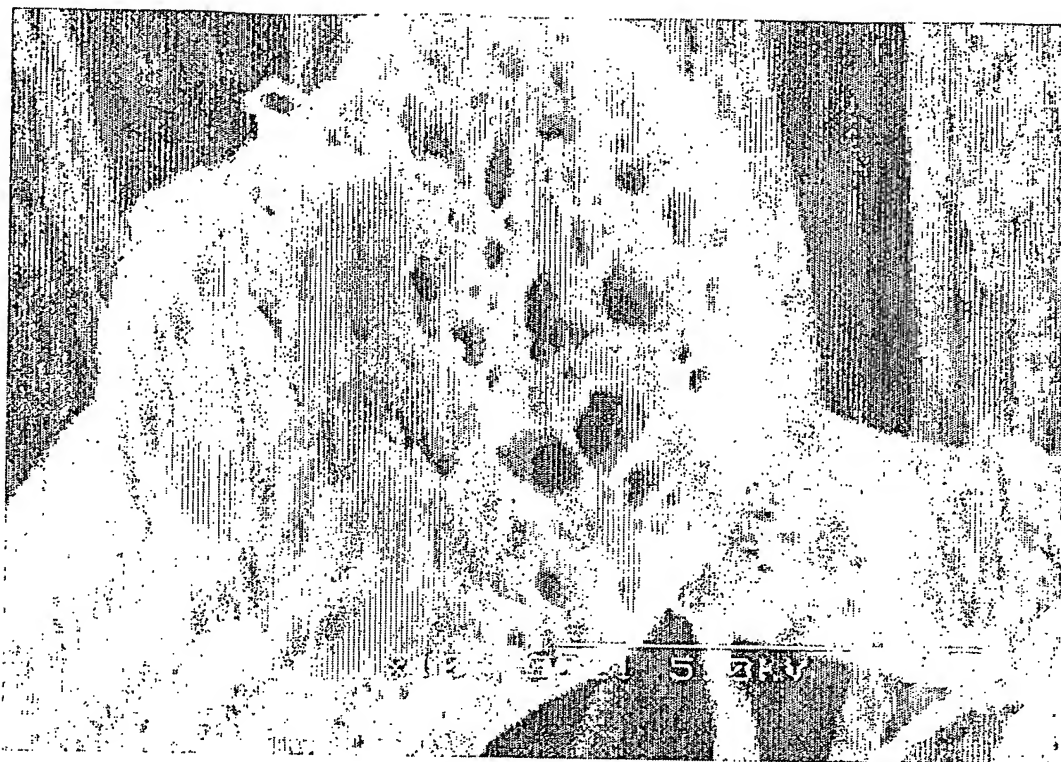
11/26

Fig. 11



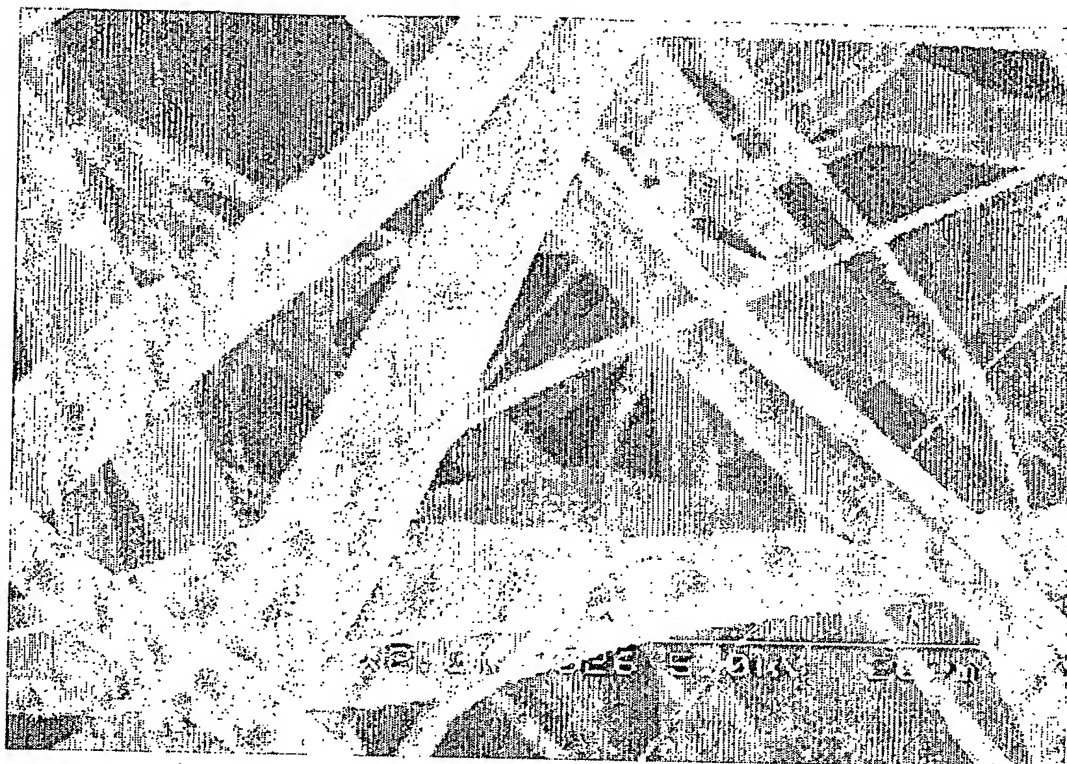
12/26

Fig. 12



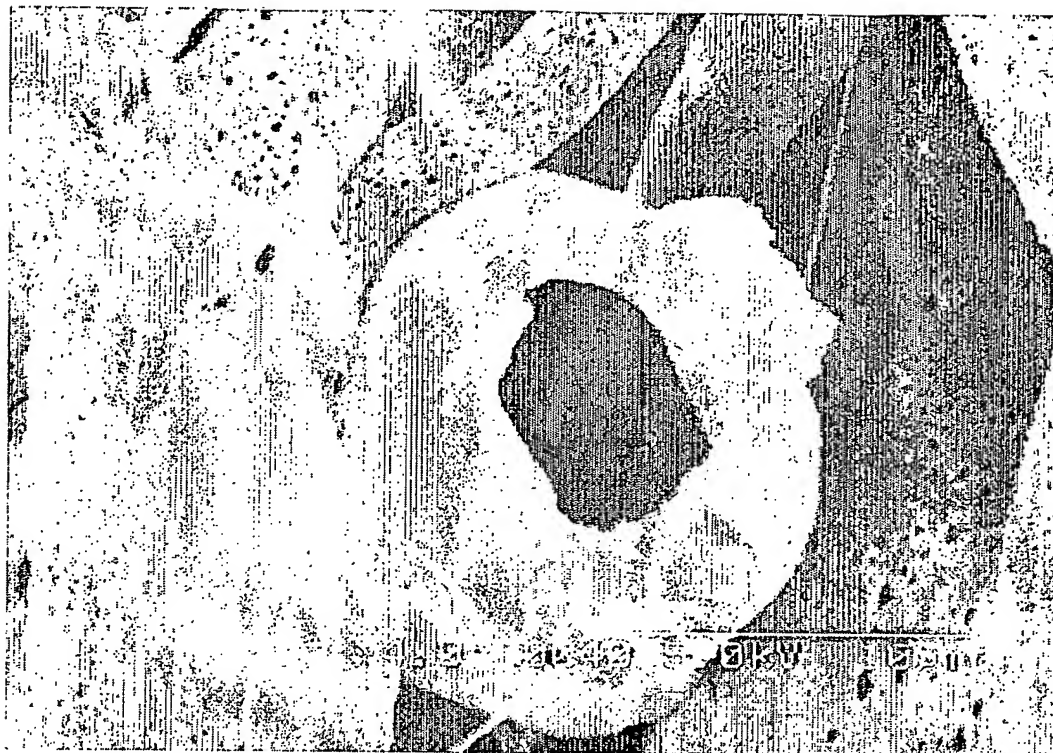
13/26

Fig. 13



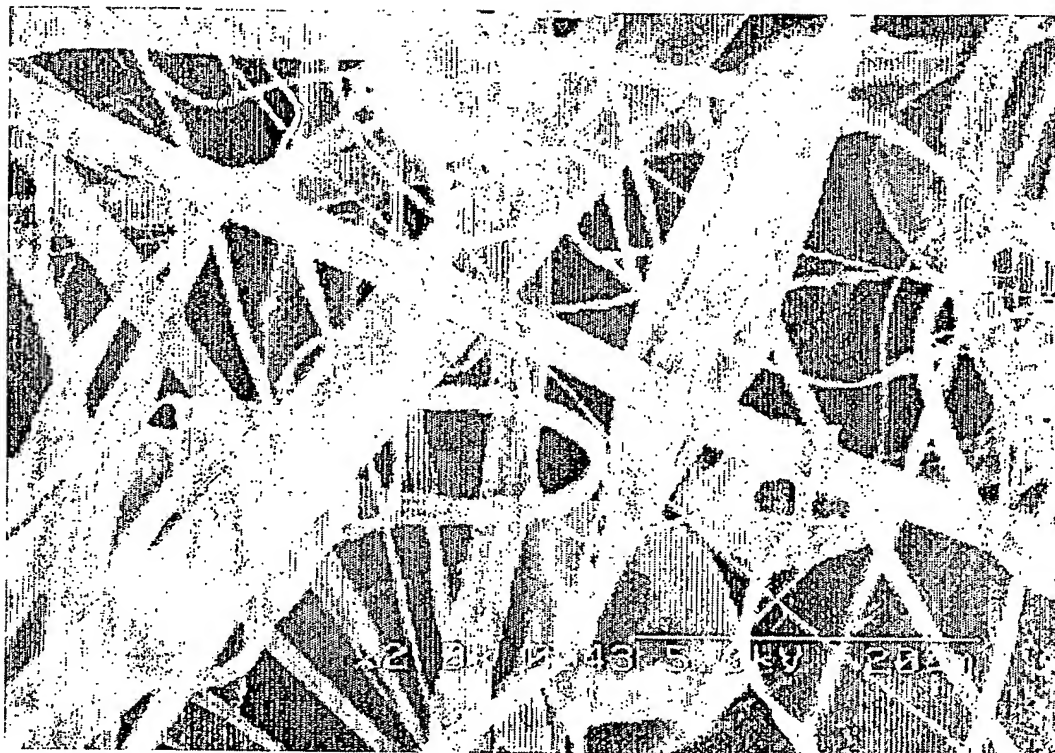
14/26

Fig. 14



15/26

Fig. 15



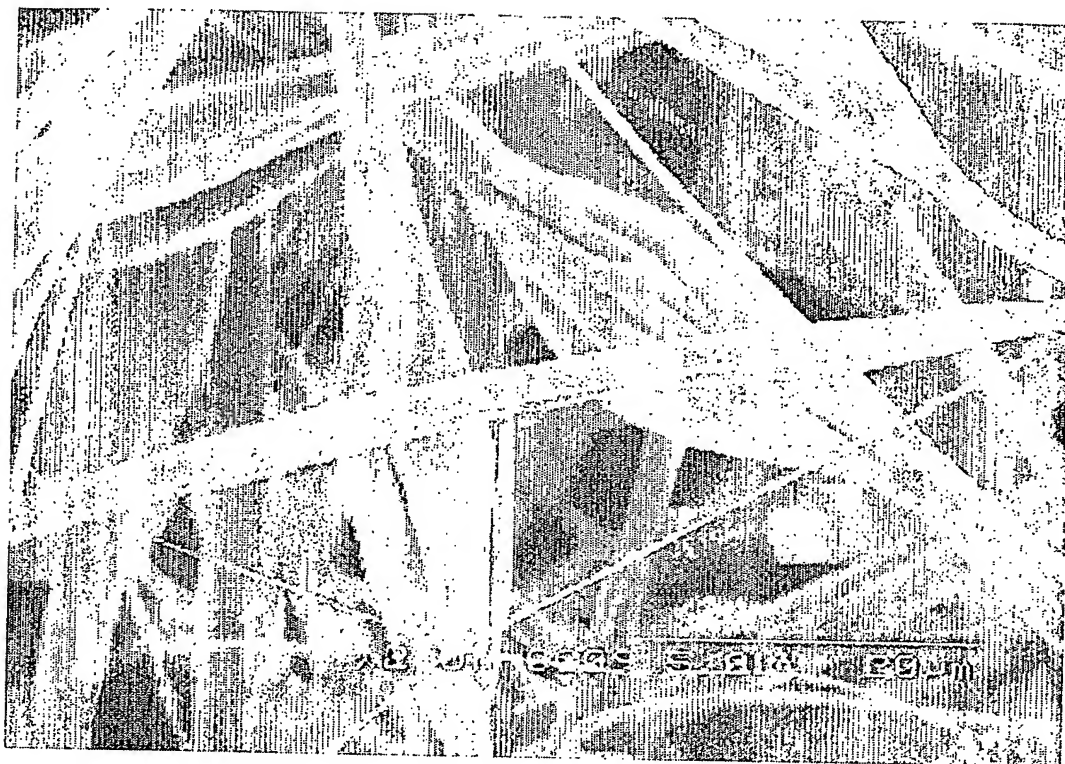
16/26

Fig. 16



17/26

Fig. 17



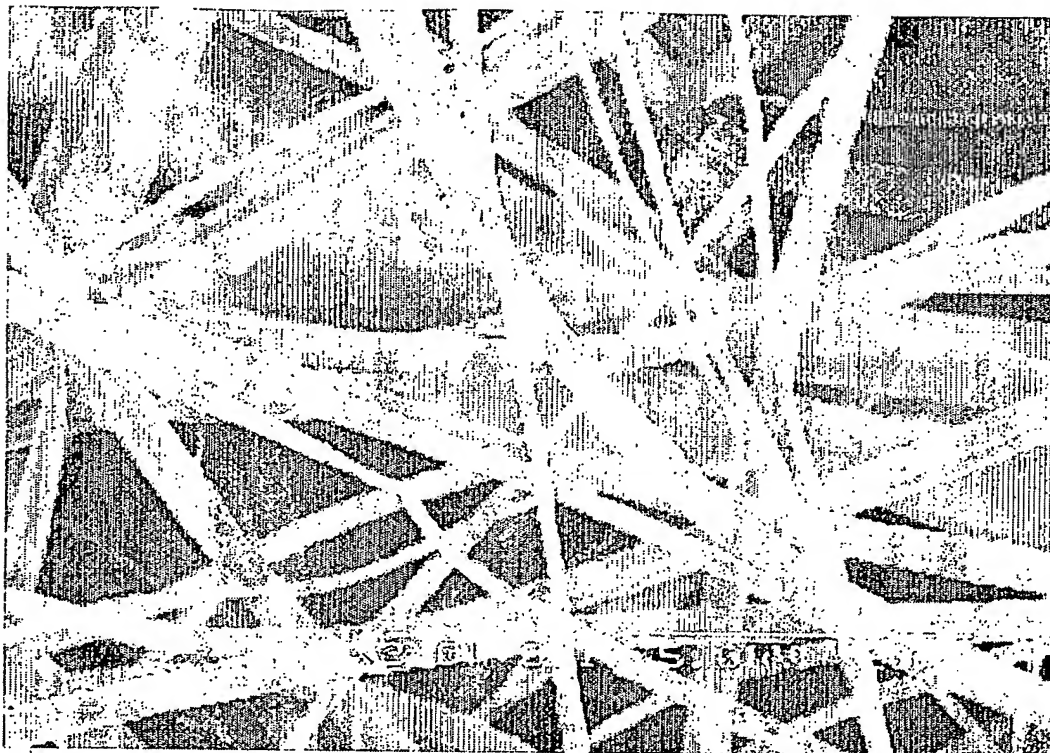
18/26

Fig. 18



19/26

Fig. 19

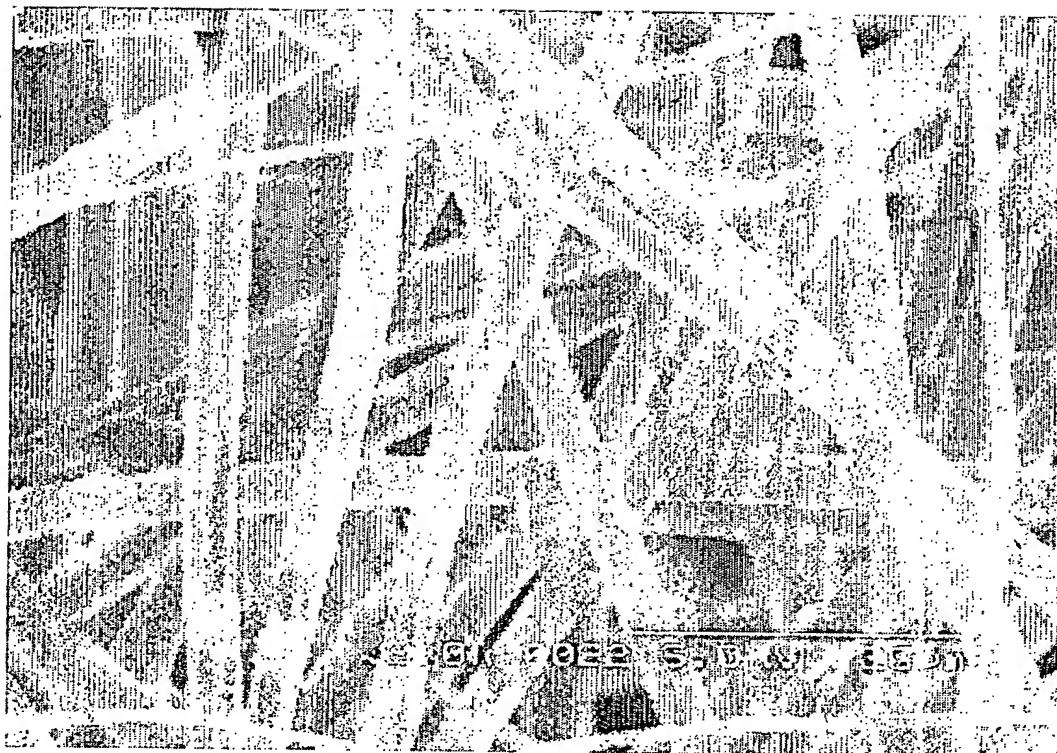


20/26

Fig. 20



Fig. 21

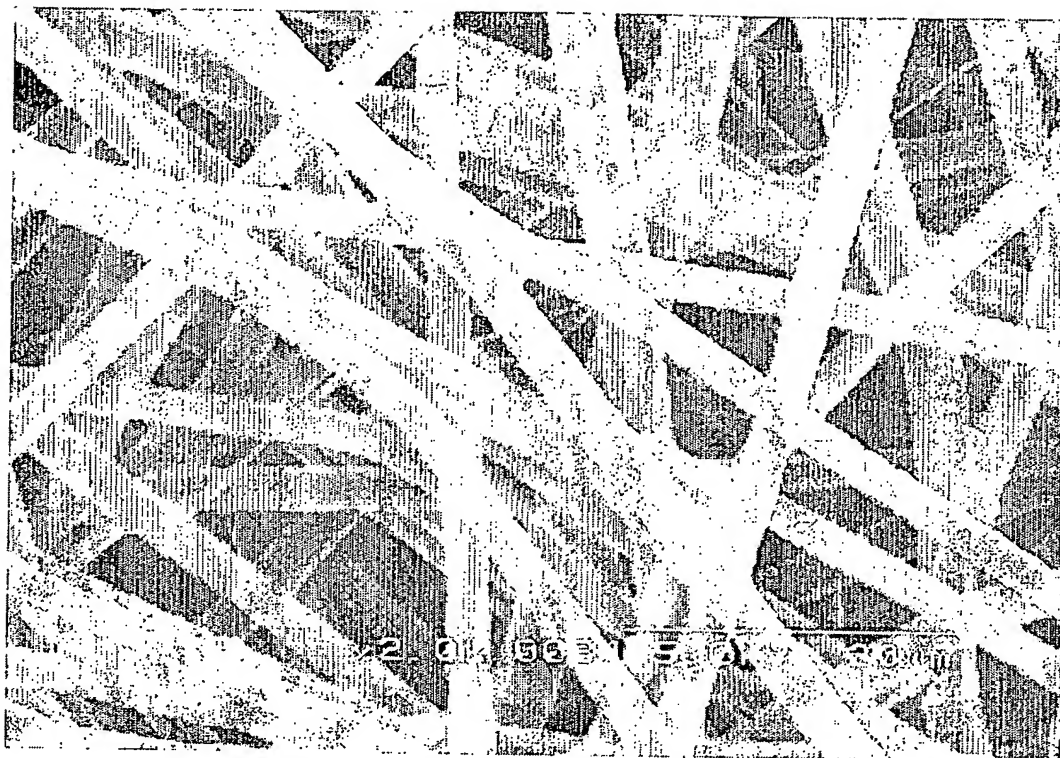


22/26

Fig. 22

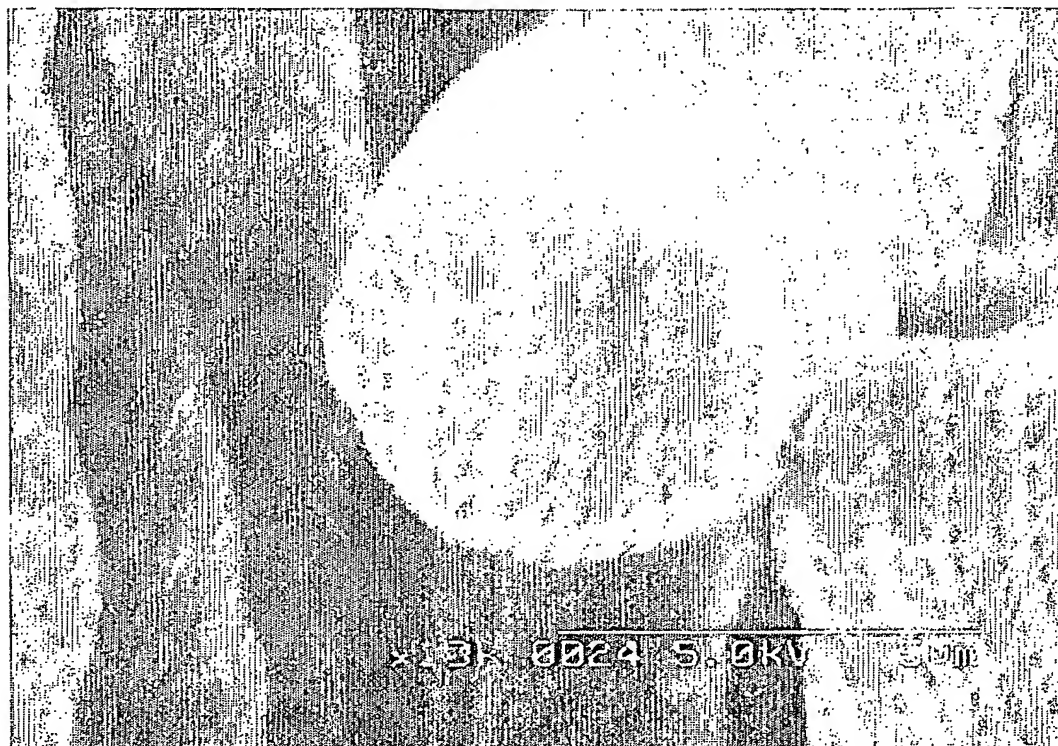


Fig. 23



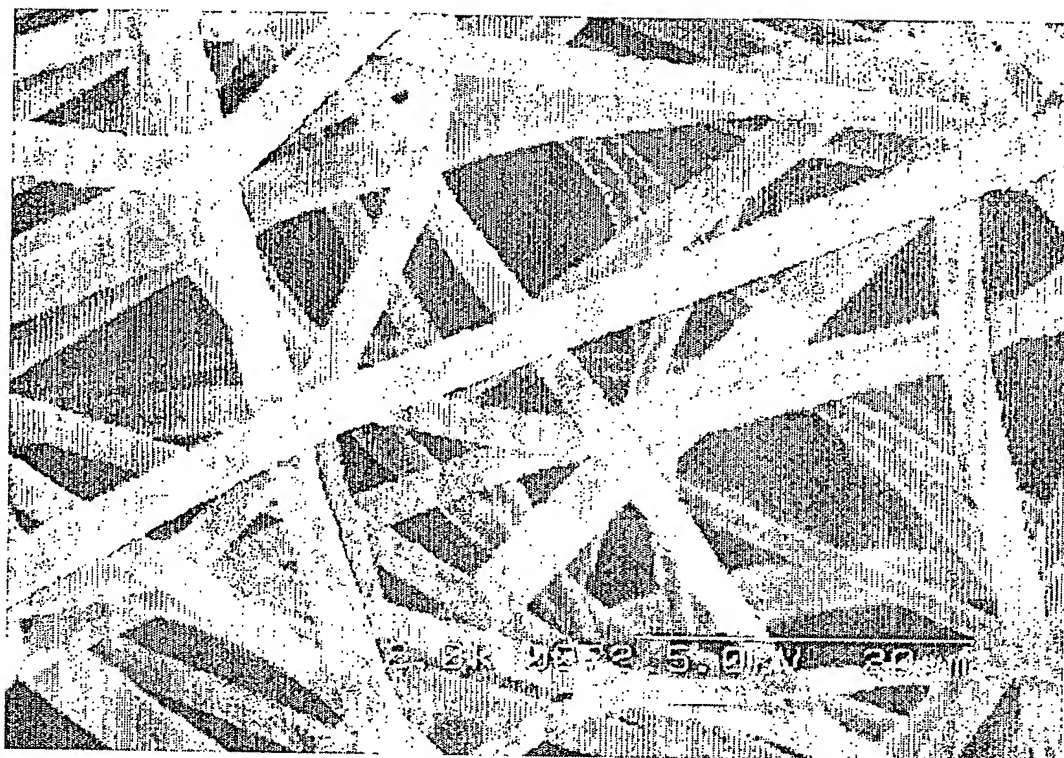
24/26

Fig. 24



25/26

Fig. 25



26/26

Fig. 26



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/001453

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ D01F6/00, 6/56, 6/92, D04H3/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ D01F1/00-9/04, D04H1/00-18/00, D01D1/00-13/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1926-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2004

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2004 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2004

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 57-51809 A (Carl Freudenberg), 26 March, 1982 (26.03.82), Claims & EP 47795 A2 & ZA 8106109 A & CA 1165523 A	1-13
A	WO 02/16680 A1 (CREAVIS GESELLSCHAFT FUR TECHNOLOGIE UND INNOVATION MBH), 28 February, 2002 (28.02.02), ABSTRACT & AU 9375001 A & DE 10040897 A & EP 1311715 A	1-13

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
10 May, 2004 (10.05.04)

Date of mailing of the international search report
25 May, 2004 (25.05.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/001453

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 51-40476 A (Imperial Chemical Industries, Ltd.), 05 April, 1976 (05.04.76), Claims; page 4, upper left column, lines 7 to 11; page 10, upper left column; example 1 & SE 7508781 A & DE 2534935 A & FR 2281448 A & US 4043331 A & US 4044404 A & GB 1527592 A & IT 1044659 B & CA 1090071 A & US 4878908 A	1-13
A	JP 3-284326 A (Kuraray Co., Ltd.), 16 December, 1991 (16.12.91), Claims (Family: none)	1-13

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁷ D01F6/00, 6/56, 6/92, D04H3/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁷ D01F1/00-9/04, D04H1/00-18/00, D01D1/00-13/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1996年

日本国公開実用新案公報 1971-2004年

日本国登録実用新案公報 1994-2004年

日本国実用新案登録公報 1996-2004年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 57-51809 A (カール・フロイデンベルグ), 1982.03.26, 特許請求の範囲 &EP 47795 A2 &ZA 8106109 A &CA 1165523 A	1-13
A	WO 02/16680 A1 (CREAVIS GESELLSCHAFT FUR TECHNOLOGIE UND INNOVATION MBH), 2002.02.28, ABSTRACT &AU 9375001 A &DE 10040897 A &EP 1311715 A	1-13

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

10.05.2004

国際調査報告の発送日

25.5.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

澤村 茂実

4S

9158

電話番号 03-3581-1101 内線 3474

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 51-40476 A (イムペリアル・ケミカル・インダストリス・リミテッド), 1976. 04. 05, 特許請求の範囲 第4頁左上欄第7-11行, 第10頁左上欄実施例1 &SE 7508781 A &DE 2534935 A &FR 2281448 A &US 4043331 A &US 4044404 A &GB 1527592 A &IT 1044659 B &CA 1090071 A &US 4878908 A	1-13
A	JP 3-284326 A (株式会社クラレ), 1991. 1 2. 16, 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-13